

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年12月4日 (04.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/099327 A1

(51) 國際特許分類: A61K 39/39, 39/00, A61P 35/00, 37/04

筑区早瀬2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内 Kanagawa (JP). 猪股慎二 (INOMATA,Shinji) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県横浜市都筑区早瀬2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/06467

(22) 国際出願日: 2003年5月23日 (23.05.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(74) 代理人: 生田哲郎, 外 (IKUTA,Tetsuo et al.); 〒150-0001 東京都渋谷区神宮前3丁目7番5号青山MSビル7階 生田・名越法律特許事務所 Tokyo (JP).

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国(国内): CN, KR, US.

(30) 優先権データ:
特願2002-153457 2002年5月28日 (28.05.2002) JP

(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許 (DE, FR, GB, IT).

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8010 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 勝田 雄治 (KATSUTA,Yuji) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県横浜市都筑区

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54) Title: PARAKERATOSIS INHIBITOR, PORE-SHRINKING AGENT AND SKIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称: 不全角化抑制剤、毛穴縮小剤及び皮膚外用剤

(57) Abstract: It is intended to provide a substance having an effect of shrinking pores by analyzing the mechanism of making pores perceptible and compositions such as a skin preparation for external use which exerts the above effect to thereby make pores imperceptible. As means for solving these problems, there are provided a parakeratosis inhibitor and a pore-shrinking agent comprising an antagonist to an excitatory cell receptor, for example, a glutamate receptor such as N-methyl-D-aspartic acid receptor or an ATP receptor such as P2X receptor, or an agonist to an inhibitory cell receptor such as a γ -aminobutyrate receptor such as bicuculline-sensitive receptor having the Cl⁻ channel therein or glycine receptor, as well as a skin preparation for external use aiming at inhibiting parakeratosis and a skin preparation for external use aiming at shrinking pores each containing such an antagonist to an excitatory cell receptor or an agonist to an inhibitory cell receptor as described above. Owing to the effects of inhibiting parakeratosis and shrinking pores, the skin can be maintained in a healthy state without perceptible pores.

A1

(57) 要約: 本発明は、毛穴が目立つメカニズムを解明して、毛穴を縮小する機能を持った物質、さらに前記機能を発揮して毛穴の目立ちを改善する皮膚外用剤等の組成物を提供することを課題とする。課題を解決するためにとった手段は、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体等のグルタミン酸受容体、P2X受容体等のATP受容体等の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又はC₁-チャネル内蔵型ピクルリン感受性受容体等の γ -アミノ酪酸受容体、グリシン受容体等の抑制性細胞受容体のアゴニストからなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤であり、更に前記興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は前記抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤である。本発明によれば、不全角化の抑制、毛穴の縮小といった機能を発揮し、毛穴の目立たない健康な肌の状態を維持することができる。

WO 03/099327 A1

明細書

不全角化抑制剤、毛穴縮小剤及び皮膚外用剤

5 技術分野

本発明は、皮脂が原因の不全角化を抑制する不全角化抑制剤に関する。特に、毛穴周囲の皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制し、毛穴周囲の皮膚を正常に保ち、毛穴のすり鉢状構造の目立ちを抑える毛穴縮小剤に関する。さらに、これらの機能を發揮する化合物を含有する、不全角化抑制用皮膚外用剤及び毛穴縮小用皮膚外用剤に関する。

背景技術

従来、毛穴の目立ちに対する悩みは大きく、これを改善する皮膚外用剤が必要とされてきた。しかし毛穴が目立つメカニズムは明らかでなく、収斂化粧水や角栓除去による対応が一般的となっている。しかし、収斂化粧水は肌を引き締めることを目的にしており、アルコールにより一時的に皮膚表面温度を下げたり、有機酸などによりタンパク質を凝固させたりする作用による。従って一時的に肌を引き締めるものであるため、皮膚への負荷が大きく、また毛穴の目立ちの根本的な解決となっておらず、その効果も充分ではなかった。

また、角栓除去は毛穴につまつた角栓を物理的に除去する方法である。この方法では物理的な力が肌にダメージになることもあり、皮膚への副作用が問題となることがあった。またその効果も一時的で角栓がすぐに再生してしまうことや、角栓を除去すると逆に毛穴が大きくなってしまうことも

あり、必ずしも効果は充分ではなかった。

これらのことから皮膚への負荷が小さく安全であり、毛穴の目立ちを改善する効果が大きい皮膚外用剤の開発が求められてきた。

本発明は上記事情に鑑みてなされたもので、その目的は、毛穴が目立つメカニズムを解明して、毛穴を縮小する機能を持った物質、さらに前記機能を發揮して毛穴の目立ちを改善する皮膚外用剤等の組成物を提供することにある。

発明の開示

10 本発明者らは上記課題を解決するために銳意研究を行った。本発明者らは、まず毛穴の目立つメカニズムについて検討を行った。

表皮角化細胞は基底層で増殖し、上層に移行して成熟し角層となる。角層に変化する際には細胞内の核が消失して、細胞が扁平化する。ところが表皮角化細胞が細胞内に核を有した未熟な状態で角層中に存在することがあり、これを不全角化という。不全角化が起こると角層重層剥離を起こし、これが原因で毛穴が拡大されるようになる。また、毛穴の目立ちはその導管部のみならず、毛孔部（導管部の角栓を有する部位）周囲のすり鉢状構造にも起因している。また、毛孔部周囲のすり鉢状構造部位では皮膚状態が悪く、不全角化を引き起こし、これが原因で毛穴が拡大されるようになる。

したがって、毛穴の目立つメカニズムに関しては、皮脂が原因でおこる不全角化が原因であり、不全角化を抑制する物質が毛穴の縮小に有効である。すなわち、不全角化を改善することにより、毛孔部周囲のすり鉢状構造を縮小する作用が生じる、すなわち不全角化を抑制すれば毛穴が縮小され、毛穴の目立ちを改善できることが明らかになった。

一方、皮脂中の刺激成分であり、不全角化を惹起するオレイン酸に、表皮角化細胞などの細胞を興奮させる(カルシウム濃度を上昇させる)作用があること、また、興奮性細胞受容体のアゴニストおよび抑制性細胞受容体のアンタゴニストに不全角化を増悪させる作用があることを本発明者
5 らは見出した。

本発明者らは、以上の知見から、この段階で不全角化抑制機能、毛穴縮小機能を有する新規な不全角化抑制剤及び毛穴縮小剤を提供することにより前記課題が解決されることを見出し、さらに研究を進めた。

そこで、本発明者らは、不全角化を抑制し、毛穴を縮小する作用を有
10 する化合物を探索したところ、興奮性細胞受容体のアンタゴニストおよび抑制性細胞受容体のアゴニストが前記作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

前記物質に不全角化を抑制する作用があることは本発明者の知りうる限りにおいて知られていない。また、これらの物質が毛孔部周囲のすり鉢
15 状構造を縮小する作用についても本発明者の知りうる限りにおいて知られていない。

すなわち、本発明は、興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストからなる不全角化抑制剤である。また、本発明は、興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する不全角化抑制用皮膚外用剤である。
20

さらに、本発明は、興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストからなる毛穴縮小剤である。また、本発明は、興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する毛穴縮小用皮膚外用剤である。

25 本発明の前記不全角化抑制剤、不全角化抑制用皮膚外用剤、毛

穴縮小剤及び毛穴縮小用皮膚外用剤に用いられる興奮性細胞受容体のアンタゴニストおよび抑制性細胞受容体のアゴニストに関しては、以下のものが好ましいものとして挙げられる。すなわち、前記興奮性細胞受容体は、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体等のグルタミン酸受容体またはP2X受容体等のATP受容体が好ましい。

そして、前記N-メチル-D-アスパラギン酸受容体のアンタゴニストは、ジソシルピンまたはD-グルタミン酸、前記ATP受容体のアンタゴニストは、スラミン、ピリドキサルホスフェート-6-アゾフェニル-2', 4'-ジスルホン酸またはトリニトロフェニル-ATPであることが好ましい。

次に、前記抑制性細胞受容体は、C1-チャネル内蔵型ビククリン感受性受容体等のγ-アミノ酪酸受容体またはグリシン受容体が好ましい。

そして、前記C1-チャネル内蔵型ビククリン感受性受容体のアゴニストは、γ-アミノ酪酸、ムシモールまたはイソグバシン、前記グリシン受容体のアゴニストは、グリシンであることが好ましい。

15

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施形態について詳述する。

本発明における前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、不全角化抑制用皮膚外用剤及び毛穴縮小用皮膚外用剤には、興奮性細胞受容体のアンタゴニストおよび抑制性細胞受容体のアゴニストが用いられる。

本発明でいう「興奮性細胞受容体」とは、皮膚細胞、即ち、角層、表皮、基底膜、真皮等を構成する細胞、例えば表皮角化細胞の表層において存在する、細胞を興奮状態へと誘導する興奮性受容体をいう。かかる興奮は、上記受容体にそのアゴニストが結合することで Ca^{2+} や Na^{+} イオンが細胞内に流入することにより引き起こされる。

このような興奮性細胞受容体としては、例えばグルタミン酸受容体、ATP受容体、アセチルコリン・ニコチン酸様受容体、セロトニン受容体等が、現在皮膚細胞に見出されているので、これらが本発明の対象興奮性細胞受容体となるが、必ずしもこれらに限定されるものではなく、その他の受容体や将来その存在が見出される受容体にも及ぶものと理解されるべきである。
5

本発明においては、上記興奮性細胞受容体のうちで、グルタミン酸受容体及びATP受容体が好ましい。さらに、グルタミン酸受容体としては、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(以下、NMDA受容体という。)が好ましい。また、ATP受容体としては、P2X受容体(変力性プリノレセプター)が好ましい。
10

本発明においては、前記興奮性細胞受容体の各々固有のアンタゴニストが用いられる。例えば、NMDA受容体のアンタゴニストとしては、ジゾシルピン(以下、MK-801という。)、D-グルタミン酸、D-AP7、コナントキン(Conantokin T)、(R)-CPP等が挙げられる。また、ATP受容体のアンタゴニストとしては、スラミン、ビリドキサルホスフェート-6-アゾフェニル-2', 4'-ジスルホン酸(以下、PPADSという。)、トリニトロフェニル-ATP(以下、TNP-ATPという。)等が挙げられる。また、アセチルコリン・ニコチン酸様受容体のアンタゴニストとしては、ベンゾキノニウム、コンデルフィン(Condelphine)、 α -コノトキシン-E1(α -Conotoxin-E1)等が挙げられる。また、セロトニン受容体のアンタゴニストとしては、MDL-72222、Y-25130、メトクロプラミド(Metoclopramide)等が挙げられる。
15
20

本発明において好ましい興奮性細胞受容体のアンタゴニストは、NMDA受容体のアンタゴニストであるMK-801またはD-グルタミン酸、また、
25

ATP受容体のアンタゴニストであるスラミン、PPADSまたはTNP-ATPである。本発明においては、前記のアンタゴニストや現在皮膚細胞において存在する興奮性細胞受容体のアンタゴニストに限定されず、その他および将来その存在が見出されるアンタゴニストにも及ぶものと理解されるべきである。

本発明でいう「抑制性細胞受容体」とは、皮膚細胞を構成する細胞、即ち、角層、表皮、基底膜、真皮等を構成する細胞、例えばケラチノサイトの表層において存在する、細胞を興奮状態から抑制状態へと誘導する抑制性受容体をいう。かかる抑制は、上記受容体にそのアゴニストが結合することでCl⁻イオンが細胞内に流入することにより引き起こされる。

このような抑制性細胞受容体としては、例えばγ-アミノ酪酸受容体(以下、GABA受容体という。)、グリシン受容体等が、現在皮膚細胞に見出されているので、これらが本発明の対象抑制性細胞受容体となるが、必ずしもこれらに限定されるものではなく、他の受容体や将来その存在が見出される受容体にも及ぶものと理解されるべきである。

本発明においては、上記抑制性細胞受容体のうちで、GABA受容体、グリシン受容体が好ましい。さらに、GABA受容体としては、Cl⁻チャネル内蔵型ピククリン感受性受容体(以下、A型-GABA受容体という。)が好ましい。

本発明においては、前記抑制性細胞受容体の各々固有のアゴニストが用いられる。例えば、A型-GABA受容体のアゴニストとしては、γ-アミノ酪酸(以下、GABAという。)、ムシモール、イソグバシン、TACA、THIP等が挙げられる。また、グリシン受容体のアゴニストとしては、グリシン、β-アラニン、ヒポタウリン、セリン、タウリン等が挙げられる。

本発明において好ましい抑制性細胞受容体のアゴニストは、A型-G

ABA受容体のアゴニストであるGABA、ムシモール、イソグバシン、また、グリシン受容体のアゴニストであるグリシンである。本発明においては、前記のアゴニストや現在皮膚細胞において存在する抑制性細胞受容体のアゴニストに限定されず、その他および将来その存在が見出されるアゴニストにも及ぶものと理解されるべきである。

本発明に係る興奮性細胞受容体のアンタゴニスト及び抑制性細胞受容体のアゴニストは、後に証明するように優れた不全角化を抑制する機能、毛穴縮小機能を有する。したがって、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤として有用である。

さらに、前記本発明の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有した組成物は、前記本発明の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト及び抑制性細胞受容体のアゴニストが持つ不全角化を抑制する機能、毛穴縮小機能が発現されるので、不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤等の組成物(以下、外用組成物ともいう。)に応用することができる。

すなわち、本発明の外用組成物は、毛穴縮小剤をはじめ、鼻、頬などの毛穴の目立ちを改善する顔用化粧料や、足などの脱毛処理後における毛穴の目立ちを改善するボディー用皮膚外用剤等外皮に適用される医薬品、医薬部外品、化粧品、特に好適には化粧品等として、活用され、健康な肌の状態維持に貢献するものである。

興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストが本発明に係る外用組成物に配合される場合、前記化合物の1種又は2種以上が任意に選択され用いられる。また、本発明の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストの含有量は、前記外用組成物全量中0.001~20質量%が好ましく、さらに好ましく

は0.01～10.0質量%である。特に、0.1～5.0質量%が好ましい。含有量が0.001質量%未満であると、本発明の効果が充分に發揮されず、一方20.0質量%を越えると製剤化が難しいのであまり好ましくない。また、10.0質量%を越えて配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

5 本発明の前記外用組成物は、常法に従って製造すればよく、また外用組成物を構成する成分として、前記本発明の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニスト単独でも調製可能であるが、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、油分、界面活性剤、粉末、色材、水、保湿剤、増粘剤、アルコール類、
10 各種皮膚栄養剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、香料、防腐剤等が必要に応じて適宜配合される。

その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ベラバミル、およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、火棘の果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、レチノール、レチノイン酸、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノールなどのビタミンA類なども適宜配合することができる。

本発明の前記組成物の剤型としても、水溶液系、可溶化系、乳化系、粉末系、油液系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水一油2層系、水一油一粉末3層系等の幅広い剤型を探り得る。すなわち、基礎化粧品であれば、洗顔料、化粧水、乳液、クリーム、ジェル、エッセンス(美容液)、パック、マスク等の形態に、上記の多様な剤型において広く適用可能である。
25

また、メーキャップ化粧品であれば、ファンデーション等、トイレタリー製品としてはボディソープ、石けん等の形態に広く適用可能である。さらに、医薬部外品であれば、各種の軟膏剤等の形態に広く適用が可能である。そして、これらの剤型及び形態に、本発明の外用組成物の採り得る形態
5 が限定されるものではない。

[実施例]

以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。配合量についての記載は、特に断りのない限り質量%である。

10

[オレイン酸による細胞の興奮化作用試験]

表皮角化細胞を適当な培地、例えばKGM培地で常法に従い培養した。カルシウムイオンの測定をする前日にこの培養細胞をカバーグラスチャーバー上に播種し培養した。翌日、適当な緩衝液、例えばBSS(Balanced Salt Solution)及びカルシウム感受性蛍光色素、fura2-AMを約 $2\text{ }\mu\text{M}$ で上記培養細胞に添加し、適当な条件下(例えば37°Cで30分)でインキュベーションを行い、この蛍光色素を細胞内に取り込ませた。取り込み終了後、新鮮な同緩衝液(BSS)を加えた。その後被験物質(オレイン酸)を溶解した同緩衝液(BSS)を添加し、細胞内のカルシウム
15 イオン濃度を測定した。また対照として同緩衝液(BSS)のみを添加し、同様の測定を行った。この結果を表1に示す。なおカルシウム濃度としては、常法に従い、340nmでの蛍光値を360nmの蛍光値で割った値を用いた。
20

25

表1

試料濃度	細胞内カルシウム濃度変化 (蛍光値の比の変化) 平均±SE
対照緩衝液	0. 051±0. 007
オレイン酸(50 μM)	0. 304±0. 038

表1の結果から、皮脂中の刺激成分であるオレイン酸に表皮角化細胞などの細胞を興奮させる(カルシウム濃度を上昇させる)作用が見出された。このことから、興奮性細胞受容体のアンタゴニストや抑制性細胞受容体のアゴニストにより、皮脂による細胞の興奮を抑制することが、不全角化の抑制や毛穴の縮小に有用な手段であると考えられる。

[試料の調製]

10 GABA、グリシン、D-グルタミン酸、L-グルタミン酸の各3%水溶液を作成し、必要に応じてpHを中性に調整した。また、GABA、ピククリンメトプロミド(A型-GABA受容体アンタゴニスト)、MK-801、ムシモール、イソグバシン、ATP、スラミン、PPADS、TNP-ATPの、10mM水溶液を作成した。

15

[不全角化抑制作用に関する試験]

ヘアレスマウス背部に3%または30%オレイン酸(溶媒:エタノール)を100 μL塗布する。この後試料溶液または対照水溶液を100 μL塗布する。この操作を3日間繰り返し、背部の角層をテープを用いて剥離する。この20ときの角層をヘマトキシリジンで核を染色し、顕微鏡下で観察して有核角層細胞の数を観察し、1~4の4段階で評価した。30%オレイン酸塗布試験

の結果を表2に、3%オレイン酸塗布試験の結果を表3に示した。なお、3%オレイン酸塗布と30%オレイン酸塗布では評価基準が異なり、それぞれの相対評価である。

表2 30%オレイン酸塗布試験

試料(各3%)	不全角化度(4匹の平均)
対照水溶液	2.5
GABA	1.5
グリシン	1.3
D-グルタミン酸	2.0
L-グルタミン酸	3.0

5

表3 3%オレイン酸塗布試験

試料(各10mM)	不全角化度(4匹の平均)
対照水溶液	2.0
GABA	1.5
GABA+ピククリンメトプロミド	2.5
MK-801	1.0
ムシモール	1.3
イソグバシン	1.3
ATP	2.3
スラミン	1.5
PPADS	1.8
TNP-ATP	1.5

表2、3の結果で示す通り、興奮性細胞受容体であるグルタミン酸受容体(NMDA受容体)のアゴニストであるL-グルタミン酸はオレイン酸による不全角化を悪化させ、グルタミン酸受容体(NMDA受容体)のアンタゴニストであるMK-801およびD-グルタミン酸はオレイン酸による不全角化を改善した。

また、興奮性細胞受容体であるATP受容体(P2X受容体)のアゴニストであるATPはオレイン酸による不全角化を悪化させ、ATP受容体(P2X受容体)のアンタゴニストであるスラミン、PPADS及びTNP-ATPはオレイン酸による不全角化を改善した。

さらに、抑制性細胞受容体であるGABA受容体(A型-GABA受容体)のアゴニストであるGABA、ムシモールおよびイソグバシンはオレイン酸による不全角化を改善し、GABA受容体(A型-GABA受容体)のアンタゴニストであるピククリンメトプロミドはGABAのオレイン酸による不全角化抑制作用を阻害した。

また、抑制性細胞受容体であるグリシン受容体のアゴニストであるグリシンはオレイン酸による不全角化を改善した。

以上に示したように、興奮性細胞受容体のアンタゴニストや抑制性細胞受容体のアゴニストにオレイン酸による不全角化を抑制する作用があることが明らかになった。

20

[毛穴縮小作用に関する試験]

健常人男性の頬部を用い、1ヶ月間1日2回試料溶液を塗布する試験を行った。試料溶液(グリシン、GABA、D-グルタミン酸)は、各3%である。試験終了前後にレプリカを採取し、同一部位の毛穴の形状変化を3次元レーザースキャン顕微鏡下で観察した。毛穴の大きさは視観判定

で1～13の13段階で評価した。試験前後の評点の差を算出し、各薬剤の判定とした。この結果を表4に示す。

表4

試料	毛穴レプリカ判定 (n=5の平均)
グリシン	-1.2
GABA	-1.0
D-グルタミン酸	-0.4

5

表4の結果から、興奮性細胞受容体のアンタゴニストや抑制性細胞受容体のアゴニストである、グリシン、GABA、D-グルタミン酸に優れた毛穴縮小効果が確認された。

10 以下、本発明の外用組成物を実施例として示す。なお、実施例のいずれのタイプの組成物も、不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤としての優れた効果を有していた。

【実施例1 クリーム】

(処方)	配合量(質量%)
ステアリン酸	5.0
ステアリルアルコール	4.0
イソプロピルミリステート	18.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0
20 プロピレングリコール	10.0
グリシン	0.5

苛性カリ	0.3
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
防腐剤	適量
香料	適量
5 イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールとグリシンと苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち分散させた。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきませながら30℃まで冷却した。

[実施例2 クリーム]

(处方)	配合量(質量%)
15 固形パラフィン	5.0
ミツロウ	10.0
ワセリン	15.0
流動パラフィン	41.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
20 ホリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノラウリン酸エステル	2.0
石けん粉末	0.1
硼砂	0.2
PPADS・4ナトリウム塩	0.05
25 亜硫酸水素ナトリウム	0.03

エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

5 イオン交換水に石けん粉末と硼砂とPPADS・4ナトリウム塩を加え、加熱溶解して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相をかきませながら徐々に加え反応を行った。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきませながら30℃まで冷却した。

10

[実施例3 乳液]

(処方) 配合量(質量%)

ステアリン酸	2.5
セチルアルコール	1.5
15 ワセリン	5.0
流動パラフィン	10.0
ポリオキシエチレン(10 モル)モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
20 カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名:カーホ'ホール 941、B.F.Goodrich Chemical company)	
GABA	0.5
苛性カリ	0.4
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
25 エチルパラベン	0.3

香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーとGABAと苛性カリを
 5 溶解した(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリ
 エタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保った(水相)。他の成分
 を混合し加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を加え予備乳
 化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきませな
 がら30℃まで冷却した。

10

[実施例4 ゼリー]

(処方)	配合量(質量%)
------	----------

95%エチルアルコール	10.0
ジプロピレングリコール	15.0
15 ポリオキシエチレン(50 モル)オレイルアルコールエーテル	2.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
(商品名:カーホ'ホール 940, B.F.Goodrich Chemical company)	
苛性ソーダ	1.0
L-アルギニン	0.1
20 グリシン	5.0
ジモルホリノピリダジノン	0.05
エチレンシ'アミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0.05
メチルパラベン	0.2
香料	適量
25 イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にカーボポール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールにポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加した。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アラギニンで中和させ増粘した。

[実施例5 美容液]

(处方)

配合量(質量%)

(A相)

10	エチルアルコール(95%)	10.0
	ホリオキシエチレン(20 モル)オクチルドデカノール	1.0
	パントテニールエチルエーテル	0.1
	メチルパラベン	0.15

(B相)

15	水酸化カリウム	0.1
----	---------	-----

(C相)

	グリセリン	5.0
	ジプロピレングリコール	10.0
	MK-801	0.03
20	カルボキシビニルポリマー	0.2

(商品名:カーボポール940,B.F.Goodrich Chemical company)

精製水	残余
-----	----

(製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。

25 次いでB相を加えたのち充填を行った。

[実施例6 化粧水]

(处方)	配合量(質量%)
グリセリン	5.0
1, 3-ブチレングリコール	3.0
5 ジプロピレングリコール	2.0
コハク酸ナトリウム	0.1
コハク酸	0.07
スラミン	0.01
エタノール	5.0
10 メチルパラベン	0.15
香料	適量
エチレンシ・アミンテトラアセテート・3 ナトリウム・2 水	0.1
精製水	残余

(製法)

15 エタノールにメチルパラベンと香料を加え、溶解した(アルコール相)。精製水にこのアルコール相およびその他の成分を加え可溶化し、充填した。

[実施例7 化粧水]

(处方)	配合量(質量%)
グリセリン	2.0
ジプロピレングリコール	5.0
クエン酸ナトリウム	0.08
クエン酸	0.02
25 D-グルタミン酸	0.5

	KOH	0.01
	イチヤクソウ抽出液(エタノール抽出)	0.05
	アケビ抽出液(1, 3-ブチレンジオール抽出)	0.05
	エタノール	2.0
5	フェノキシエタノール	0.05
	ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンテシルテトラテシルエーテル	0.02
	香料	適量
	エチレンジアミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0.1
10	精製水	残余

(製法)

精製水に他の成分を加えて可溶化し、充填した。

[実施例8 化粧水(マイクロエマルジョン)]

	(处方)	配合量(質量%)
15	1, 3-ブチレンジオール	6.0
	グリセリン	5.0
	ポリエチレンジオール4000	3.0
	オリーブ油	0.5
20	ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5
	ポリオキシエチレン(5モル)オレイルモノアルコールエーテル	0.3
	エタノール	1.0
	ムシモール	0.05
25	クエン酸	0.07

クエン酸ナトリウム	0.03
メチルパラベン	0.15
香料	適量
精製水	残余

5 (製法)

精製水に1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール4000、ムシモール、クエン酸、クエン酸ナトリウムを加え、溶解した(水相)。一方エタノールにオリーブ油、ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノステアリン酸アステル、ポリオキシエチレン(5モル)オレイルモノアルコールエーテル、メチルパラベン、香料を加え溶解した(アルコール相)。このアルコール相を前述の水相に添加しマイクロエマルジョンを調整し、充填した。

[実施例9 粉末化粧水]

15 (处方)	配合量(質量%)
エタノール	15.0
グリセリン	2.0
1, 3-ブチレングリコール	2.0
TNP-ATP	0.01
20 L-アルギニン	0.1
酸化鉄	0.15
酸化亜鉛	0.5
カオリン	2.0
HEDTA3Na	0.2
25 メントール	0.2

香料 適量

精製水 残余

(製法)

精製水にグリセリン、1, 3-ブチレングリコール、TNP-ATP、L-アル
 5 ギニンを加えて溶解した(水相)。一方、エタノールにメントール、香料を加
 え溶解した(アルコール相)。このアルコール相に水相を添加し溶解し、酸
 化鉄、酸化亜鉛、カオリンを添加した。これをホモミキサー処理した後、容
 器に充填した。

10 [実施例10 乳化型ファンデーション]

(处方) 配合量(質量%)

(粉体部)

	二酸化チタン	10.3
	セリサイト	5.4
15	カオリン	3.0
	黄色酸化鉄	0.8
	ベンガラ	0.3
	黒色酸化鉄	0.2

(油相)

20	デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
	流動パラフィン	4.5
	ホリオキシエチレン変性シメチルホリシロキサン	4.0

(水相)

	精製水	残余
25	1, 3-ブチレングルコール	4.5

イソグバシン	0.01
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

5 (製法)

水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理した。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却した。

10 産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明によれば、興奮性細胞受容体のアンタゴニストおよび抑制性細胞受容体のアゴニストは、特に毛孔部周囲の皮脂の影響を受けやすい部位における皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制することで、毛孔部周囲のすり鉢状化を防止し、すり鉢状構造の目立ちを抑え、毛穴を縮小し、毛穴の目立たない健康な肌の状態を維持するといった優れた効果を奏する、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤としての機能を有し、前記化合物を有効成分として含むことにより、優れた不全角化抑制用皮膚外用剤及び毛穴縮小用皮膚外用剤が得られる。

請求の範囲

1. 興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアンタゴニストからなる不全角化抑制剤。

5

2. 前記興奮性細胞受容体がグルタミン酸受容体またはATP受容体である請求の範囲第1項に記載の不全角化抑制剤。

10

3. 前記グルタミン酸受容体がN-メチル-D-アスパラギン酸受容体である請求の範囲第2項に記載の不全角化抑制剤。

4. 前記N-メチル-D-アスパラギン酸受容体のアンタゴニストがジゾシルピンまたはD-グルタミン酸である請求の範囲第3項に記載の不全角化抑制剤。

15

5. 前記ATP受容体がP2X受容体である請求の範囲第2項に記載の不全角化抑制剤。

20

6. 前記ATP受容体のアンタゴニストがスラミン、ピリドキサルホスフェート-6-アゾフェニル-2', 4'-ジスルホン酸またはトリニトロフェニル-ATPである請求の範囲第5項に記載の不全角化抑制剤。

7. 前記抑制性細胞受容体が γ -アミノ酪酸受容体またはグリシン受容体である請求の範囲第1項に記載の不全角化抑制剤。

25

8. 前記 γ -アミノ酪酸受容体がCl⁻チャネル内蔵型ピククリン感受性受容体である請求の範囲第7項に記載の不全角化抑制剤。

9. 前記Cl⁻チャネル内蔵型ピククリン感受性受容体のアゴニストが、
5 γ -アミノ酪酸、ムシモールまたはイソグバシンである、請求の範囲
第8項に記載の不全角化抑制剤。

10. 前記グリシン受容体のアゴニストがグリシンである、請求の範囲第
7項に記載の不全角化抑制剤。

10

11. 興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のア
ゴニストを含有する不全角化抑制用皮膚外用剤。

15
10

12. 前記請求の範囲第2項乃至第10項のいずれか一項に記載の興
奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニ
ストを含有する請求の範囲第11項に記載の不全角化抑制用皮膚
外用剤。

20

13. 興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のア
ゴニストからなる毛穴縮小剤。

14. 前記請求の範囲第2項乃至第10項のいずれか一項に記載の興
奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニ
ストからなる請求の範囲第13項に記載の毛穴縮小剤。

25

15. 興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する毛穴縮小用皮膚外用剤。

16. 前記請求の範囲第2項乃至第10項のいずれか一項に記載の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する請求の範囲第15項に記載の毛穴縮小用皮膚外用剤。
5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K45/00, A61K7/00, A61K7/48, A61K31/197, A61K31/198,
 A61K31/255, A61K31/4035, A61K31/425, A61K31/675,
 A61K31/7076, A61P17/00, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K45/00, A61K7/00, A61K7/48, A61K31/197, A61K31/198,
 A61K31/255, A61K31/4035, A61K31/425, A61K31/675,
 A61K31/7076, A61P17/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLus (ATN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPI (DIALOG),
 JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, A	WO 03/53466 A1 (SHISEIDO CO., LTD.), 03 July, 2003 (03.07.03), Full text (Family: none)	1-12 13-16
P, X P, A	JP 2002-316929 A (Japan Science and Technology Corp.), 31 October, 2002 (31.10.02), (Family: none)	1, 7, 10-12 2-6, 8, 9, 13-16

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 11 August, 2003 (11.08.03)	Date of mailing of the international search report 09 September, 2003 (09.09.03)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06467

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 413528 A1 (VAN SCOTT E.J.), 20 February, 1991 (20.02.91), Full text; particularly, claims 3, 6; examples 3, 12, 17, 31; pages 27 to 30 & AU 9059139 B & US 5091171 A & US 5385938 A & US 5091171 A & AU 9533110 B & US 5637615 A & US 5643952 A & US 5643953 A & US 5643961 A	1,7-12 2-6,13-16
X A	JP 11-158055 A (Noevir Co., Ltd.), 15 June, 1999 (15.06.99), Full text; particularly, claim 5; page 2, column 2, Par. Nos. [0004] to [0005]; example 1 (Family: none)	1,7,10-12 2-6,8,9, 13-16
X A	WO 01/24823 A1 (CHIRON CORP.), 12 April, 2001 (12.04.01), Full text; particularly, claims 19, 23; example 1 & AU 2001/10727 B & EP 1221973 A1 & JP 2003-510371 A	1,11 2-10,12-16
X A	WO 02/11677 A2 (IMCLONE SYSTEMS INC.), 14 February, 2002 (14.02.02), Full text; particularly, page 4, line 21 to page 5, line 3 & AU 2001/95002 B & EP 1311291 A2	1,11 2-10,12-16
X A	WO 02/5834 A2 (DEAN J.P.), 24 January, 2002 (24.01.02), Full text & US 6380255 A & AU 2001/70831 B & US 2002/123521 A & EP 1328265 A2	1,11 2-10,12-16
X A	EP 722736 A1 (L'OREAL S.A.), 24 July, 1996 (24.07.96), Full text; particularly, page 2, lines 1 to 14 & FR 2728166 A1 & CA 2165521 A1 & US 5824650 A & US 5972892 A & JP 8-208505 A	1,11 2-10,12-16
X A	WO 97/35618 A1 (KAO CORP.), 02 October, 1997 (02.10.97), Full text & JP 9-255547 A	1,11 2-10,12-16
X A	JP 11-60469 A (Kanebo, Ltd.), 02 March, 1999 (02.03.99), Full text; particularly, Par. No. [0003] (Family: none)	1,11 2-10,12-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06467

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 98/11886 A1 (CIRD CENT INT RECH DERMATOLOGIQUES), 26 March, 1998 (26.03.98), Full text; particularly, page 1, line 19 to page 2, line 17 & FR 2753627 A1 & EP 87426 A1 & US 5973007 A & AU 9743061 B & JP 11-500464 A	1,11 2-10,12-16
X A	WO 98/8546 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 05 March, 1998 (05.03.98), Full text; particularly, page 10, lines 19 to 20 & AU 9741674 B & US 6130230 A & EP 928200 A2 & JP 2001-500486 A	1,11 2-10,12-16
X A	WO 97/9987 A1 (CIRD CENT INT RECH DERMATOLOGIQUES), 20 March, 1997 (20.03.97), & FR 2738745 A1 & EP 788361 A1 & AU 9669912 B & JP 10-503533 A	1,11 2-10,12-16
X A	EP 749752 A1 (CIRD GALDERMA), 27 December, 1996 (27.12.96), & FR 2735367 A1 & JP 9-2972 A & US 6004987 A & AU 9654703 B & CA 2179426 A1	1,11 2-10,12-16
P,A	Toshiyuki IIDA et al., 'Hito Hobu no Keana no Medachi to Kakuka Ijo', Japanese Dermatological Association Zasshi, 30 April, 2003 (30.04.03), Vol.113, No.5, page 846, P229	1-16
A	LOWITT, M.H. et al., 'Cutaneous eruptions from suramin.', Arch. Dermatol., 1995, Vol.131, No.10, pages 1147 to 1153	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06467

<Subject of the search>

Claims 1, 11, 13 and 15 pertain to an parakeratosis inhibitor, a skin preparation for external use aiming at inhibiting parakeratosis, a pore-shrinking agent or a skin preparation for external use aiming at shrinking pores each containing a compound defined by a desired property "an antagonist to an excitatory cell receptor" or "an agonist to an inhibitory cell receptor". Although each of the above claims involves any compounds having these properties, it is recognized that only part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning as described in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as described in PCT Article 5.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scopes of compounds having the properties "an antagonist to an excitatory cell receptor" and "an agonist to an inhibitory cell receptor" cannot be specified. Moreover, it is even impossible to specify the scopes of "an excitatory cell receptor" and "an inhibitory cell receptor". Thus, the above claims also fail to fulfill the requirement of clearness in the meaning as described in PCT Article 6.

Although the types of "an excitatory cell receptor" and "an inhibitory cell receptor" are restricted to a certain extent in claims 2, 3, 5, 7, 8, 12, 14 and 16, these claims suffer from the same defect concerning an antagonist or an agonist to such a receptor under PCT Articles 5 and 6 as described above.

Such being the case, the search was made exclusively on skin keratosis improving agents comprising as the active ingredient the compounds specifically employed as "an antagonist to an excitatory cell receptor" or "an agonist to an inhibitory cell receptor" in claims and Examples in the description in page 9 and thereafter.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/06467

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl' A61K45/00, A61K7/00, A61K7/48, A61K31/197, A61K31/198, A61K31/255, A61K31/4035, A61K31/425, A61K31/675, A61K31/7076, A61P17/00, A61P43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl' A61K45/00, A61K7/00, A61K7/48, A61K31/197, A61K31/198, A61K31/255, A61K31/4035, A61K31/425, A61K31/675, A61K31/7076, A61P17/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPplus(ATN), BIOSIS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), WPI(DIALOG), JOIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X P, A	WO 03/53466 A1 (SHISEIDO CO LTD) 2003.07.03 文献全体 (ファミリーなし)	1-12 13-16
P, X P, A	JP 2002-316929 A (科学技術振興事業団) 2002.10.31 (ファミリーなし)	1, 7, 10-12 2-6, 8, 9, 13-16

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 11.08.03	国際調査報告の発送日 09.09.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 大久保元浩 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 8828

C (継ぎ) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X A	EP 413528 A1 (VAN SCOTT E J) 1991.02.20 文献全体、特に cl aim3, 6、EXAMPLE 3, 12, 17, 31、p. 27-30 & AU 9059139 B & US 5091171 A & US 5385938 A & US 5091171 A & AU 9533110 B & US 5637615 A & US 5643952 A & US 5643953 A & US 5643961 A	1, 7-12 2-6, 13-16
X A	JP 11-158055 A (株式会社ノエビア) 1999.06.15 文献全体、特に請求項 5、p. 2第2欄【0004】-【0005】、実施例1 (ファミリーなし)	1, 7, 10-12 2-6, 8, 9, 13-16
X A	WO 01/24823 A1 (CHIRON CORP) 2001.04.12 文献全体、特にcla im19, 23、Example1 & AU 2001/10727 B & EP 1221973 A1 & JP 2003-510371 A	1, 11 2-10, 12-16
X A	WO 02/11677 A2 (IMCLONE SYSTEMS INC) 2002.02.14 文献全体、特にp. 4第21行-p. 5第3行 & AU 2001/95002 B & EP 131 1291 A2	1, 11 2-10, 12-16
X A	WO 02/5834 A2 (DEAN J P) 2002.01.24 文献全体 & US 6380255 A & AU 2001/70831 B & US 2002/123521 A & EP 1328265 A2	1, 11 2-10, 12-16
X A	EP 722736 A1 (L'OREAL SA) 1996.07.24 文献全体、特にp. 2第1-14行 & FR 2728166 A1 & CA 2165521 A1 & US 5824650 A & US 5972892 A & JP 8-208505 A	1, 11 2-10, 12-16
X A	WO 97/35618 A1 (KAO CORP) 1997.10.02 文献全体 & JP 9-255547 A	1, 11 2-10, 12-16
X A	JP 11-60469 A (鐘紡株式会社) 1999.03.02 文献全体、特に【0003】 (ファミリーなし)	1, 11 2-10, 12-16

C(続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X A	WO 98/11886 A1 (CIRD CENT INT RECH DERMATOLOGIQUES) 1998.03. 26 文献全体、特にp.1第19行-p.2第17行 & FR 2753627 A1 & AU 9743061 B & EP 87426 A1 & JP 11-500464 A & US 5 973007 A	1, 11 2-10, 12-16
X A	WO 98/8546 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 1998.03.05 文献 全体、特にp.10第19-20行 & AU 9741674 B & EP 928200 A2 & US 6130230 A & JP 2001-500486 A	1, 11 2-10, 12-16
X A	WO 97/9987 A1 (CIRD CENT INT RECH DERMATOLOGIQUES) 1997.03.2 0 & FR 2738745 A1 & AU 9669912 B & EP 788361 A1 & J P 10-503533 A	1, 11 2-10, 12-16
X A	EP 749752 A1 (CIRD GALDERMA) 1996.12.27 & FR 2735367 A1 & AU 9654703 B & JP 9-2972 A & CA 21 79426 A1 & US 6004987 A	1, 11 2-10, 12-16
P, A	飯田年以他 ‘ヒト頬部の毛穴の目立ちと角化異常’ 日本皮膚科 学会雑誌, 30 Apr. 2003, vol. 113, no. 5, p. 846 P229	1-16
A	LOWITT, M. H. et al. ‘Cutaneous eruptions from suramin.’ Arc h. Dermatol., 1995, vol. 131, no. 10, p. 1147-1153	1-16

<調査の対象について>

請求の範囲1、11、13、15は、「興奮性細胞受容体のアンタゴニスト」「抑制性細胞受容体のアゴニスト」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする不全角化抑制剤、不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小剤もしくは毛穴縮小用皮膚外用剤に関するものである。そして、上記各請求の範囲は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「興奮性細胞受容体のアンタゴニスト」「抑制性細胞受容体のアゴニスト」については、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないし、そもそも「興奮性細胞受容体」「抑制性細胞受容体」の範囲すら明確に特定できないから、上記各請求の範囲はいずれも、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

請求の範囲2、3、5、7、8、12、14、16においては、「興奮性細胞受容体」もしくは「抑制性細胞受容体」の種類について限定がみられるものの、それら受容体のアンタゴニストもしくはアゴニストについて、PCT5条、6条に係る上で述べたと同様の不備が存在する。

よって、調査は、「興奮性細胞受容体のアンタゴニスト」もしくは「抑制性細胞受容体のアゴニスト」として請求の範囲明細書第9頁以降の実施例中で具体的に採用されている化合物を有効成分としてなる、皮膚の角化改善剤について行った。

INHIBITOR FOR PARAKERATOSIS, PORE REDUCING AGENT AND EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN

Publication number: JP2003342195

Publication date: 2003-12-03

Inventor: KATSUTA YUJI; INOMATA SHINJI

Applicant: SHISEIDO CO LTD

Classification:

- international: A61K31/185; A61K31/197; A61K31/198; A61K31/255;
A61K31/4035; A61K31/425; A61K31/655; A61K31/675;
A61K31/7076; A61K39/00; A61K39/39; A61K45/00;
A61P17/00; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00;
A61K31/185; A61K31/21; A61K31/403; A61K31/425;
A61K31/655; A61K31/675; A61K31/7042; A61K39/00;
A61K39/39; A61K45/00; A61P17/00; A61P35/00;
A61P37/00; A61P43/00; (IPC1-7): A61K45/00;
A61K7/00; A61K7/48; A61K31/197; A61K31/198;
A61K31/255; A61K31/4035; A61K31/425; A61K31/675;
A61K31/7076; A61P17/00; A61P43/00

- european:

Application number: JP20020153457 20020528

Priority number(s): JP20020153457 20020528

Also published as:



EP1550459 (A1)
WO03099327 (A1)
US2005152930 (A)
CN1655813 (A)

[Report a data error](#)

Abstract of JP2003342195

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a material with a pore reducing function, and a composition for an external preparation for skin or the like ameliorating conspicuity of the pore by expressing the function by clarifying the mechanism of conspicuity of the pore.

SOLUTION: The inhibitor for parakeratosis, and the pore reducing agent comprise a glutamate receptor such as N-methyl-D-aspartate receptor, etc., an antagonist for an excitatory cell receptor such as an ATP receptor, etc., such as a P2X receptor, etc., a [gamma]-amino-butyric acid receptor such as a Cl_x-channel including bicuculline sensitive receptor, etc., an agonist of an inhibitory cell receptor such as a glycine receptor, etc. The external preparation for skin for inhibition of parakeratosis and the external preparation for skin for reduction of pore comprising the antagonist for the excitatory cell receptor or the antagonist for the inhibitory cell receptor.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-342195

(P2003-342195A)

(43)公開日 平成15年12月3日 (2003.12.3)

(51)Int.Cl.
A 61 K 45/00
7/00
7/48
31/197
31/198

識別記号

F I
A 61 K 45/00
7/00
7/48
31/197
31/198

デマコード*(参考)
4 C 0 8 3
W 4 C 0 8 4
4 C 0 8 6
4 C 2 0 6

審査請求 有 請求項の数16 OL (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-153457(P2002-153457)

(22)出願日 平成14年5月28日 (2002.5.28)

(71)出願人 000001959
株式会社資生堂
東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72)発明者 勝田 雄治
神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株
式会社資生堂リサーチセンター(新横浜)
内

(74)代理人 100088214
弁理士 生田 哲郎 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 不全角化抑制剤、毛穴縮小剤及び皮膚外用剤

(57)【要約】

【課題】 毛穴が目立つメカニズムを解明して、毛穴を縮小する機能を持った物質、さらに前記機能を発揮して毛穴の目立ちを改善する皮膚外用剤等の組成物を提供すること。

【解決手段】 N-メチル-D-アスパラギン酸受容体等のグルタミン酸受容体、P2X受容体等のATP受容体等の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又はC1-チャネル内蔵型ピククリン感受性受容体等の γ -アミノ酸受容体、グリシン受容体等の抑制性細胞受容体のアゴニストからなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。前記興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は前記抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストからなる不全角化抑制剤。

【請求項2】 前記興奮性細胞受容体がグルタミン酸受容体またはATP受容体である請求項1記載の不全角化抑制剤。

【請求項3】 前記グルタミン酸受容体がN-メチル-D-アスパラギン酸受容体である請求項2記載の不全角化抑制剤。

【請求項4】 前記N-メチル-D-アスパラギン酸受容体のアンタゴニストがジゾシルビンまたはD-グルタミン酸である請求項3記載の不全角化抑制剤。

【請求項5】 前記ATP受容体がP2X受容体である請求項2記載の不全角化抑制剤。

【請求項6】 前記ATP受容体のアンタゴニストがスラミン、ビリドキサルホスフェート-6-アゾフェニル-2', 4'-ジスルホン酸またはトリニトロフェニル-ATPである請求項5記載の不全角化抑制剤。

【請求項7】 前記抑制性細胞受容体がγ-アミノ酪酸受容体またはグリシン受容体である請求項1記載の不全角化抑制剤。

【請求項8】 前記γ-アミノ酪酸受容体がC1-チャネル内蔵型ピククリン感受性受容体である請求項7記載の不全角化抑制剤。

【請求項9】 前記C1-チャネル内蔵型ピククリン感受性受容体のアゴニストが、γ-アミノ酪酸、ムシモールまたはイソグバシンである、請求項8記載の不全角化抑制剤。

【請求項10】 前記グリシン受容体のアゴニストがグリシンである、請求項7記載の不全角化抑制剤。

【請求項11】 興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する不全角化抑制用皮膚外用剤。

【請求項12】 前記請求項2乃至10のいずれか一項に記載の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する請求項11記載の不全角化抑制用皮膚外用剤。

【請求項13】 興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストからなる毛穴縮小剤。

【請求項14】 前記請求項2乃至10のいずれか一項に記載の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストからなる請求項13記載の毛穴縮小剤。

【請求項15】 興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する毛穴縮小用皮膚外用剤。

【請求項16】 前記請求項2乃至10のいずれか一項に記載の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する請求項15記載の毛

10

20

30

40

50

穴縮小用皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮脂が原因の不全角化を抑制する不全角化抑制剤に関する。特に、毛穴周囲の皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制し、毛穴周囲の皮膚を正常に保ち、毛穴のすり鉢状構造の目立ちを抑える毛穴縮小剤に関する。さらに、これらの機能を発揮する化合物を含有する、不全角化抑制用皮膚外用剤及び毛穴縮小用皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、毛穴の目立ちに対する悩みは大きく、これを改善する皮膚外用剤が必要とされてきた。しかし毛穴が目立つメカニズムは明らかでなく、収斂化粧水や角栓除去による対応が一般的となっている。しかし、収斂化粧水は肌を引き締めることを目的にしており、アルコールにより一時的に皮膚表面温度を下げたり、有機酸などによりタンパク質を凝固させたりする作用による。従って一時的に肌を引き締めるものであるため、皮膚への負荷が大きく、また毛穴の目立ちの根本的な解決となっておらず、その効果も充分ではなかった。

【0003】また、角栓除去は毛穴につまった角栓を物理的に除去する方法である。この方法では物理的な力が肌にダメージになることもあり、皮膚への副作用が問題となることがあった。またその効果も一時的で角栓がすぐに再生してしまうことや、角栓を除去すると逆に毛穴が大きくなってしまうこともあります。必ずしも効果は充分ではなかった。

【0004】これらのことから皮膚への負荷が小さく安全であり、毛穴の目立ちを改善する効果が大きい皮膚外用剤の開発が求められてきた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記事情に鑑みてなされたもので、その目的は、毛穴が目立つメカニズムを解明して、毛穴を縮小する機能を持った物質、さらに前記機能を発揮して毛穴の目立ちを改善する皮膚外用剤等の組成物を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を行った。本発明者らは、まず毛穴の目立つメカニズムについて検討を行った。

【0007】表皮角化細胞は基底層で増殖し、上層に移行して成熟し角層となる。角層に変化する際には細胞内の核が消失して、細胞が扁平化する。ところが表皮角化細胞が細胞内に核を有した未熟な状態で角層中に存在することがあり、これを不全角化といふ。不全角化が起こると角層重層剥離を起こし、これが原因で毛穴が拡大されるようになる。また、毛穴の目立ちはその導管部のみならず、毛孔部（導管部の角栓を有する部位）周囲のすり鉢状構造にも起因している。また、毛孔部周囲のすり

鉢状構造部位では皮膚状態が悪く、不全角化を引き起こし、これが原因で毛穴が拡大されるようになる。

【0008】したがって、毛穴の目立つメカニズムに関しては、皮脂が原因でおこる不全角化が原因であり、不全角化を抑制する物質が毛穴の縮小に有効である。すなわち、不全角化を改善することにより、毛孔部周囲のすり鉢状構造を縮小する作用が生じる、すなわち不全角化を抑制すれば毛穴が縮小され、毛穴の目立ちを改善できることが明らかになった。

【0009】一方、皮脂中の刺激成分であり、不全角化を惹起するオレイン酸に、表皮角化細胞などの細胞を興奮させる（カルシウム濃度を上昇させる）作用があること、また、興奮性細胞受容体のアゴニストおよび抑制性細胞受容体のアンタゴニストに不全角化を増悪させる作用があることを本発明者らは見出した。

【0010】本発明者らは、以上の知見から、この段階で不全角化抑制機能、毛穴縮小機能を有する新規な不全角化抑制剤及び毛穴縮小剤を提供することにより前記課題が解決されることを見出し、さらに研究を進めた。

【0011】そこで、本発明者らは、不全角化を抑制し、毛穴を縮小する作用を有する化合物を探査したところ、興奮性細胞受容体のアンタゴニストおよび抑制性細胞受容体のアゴニストが前記作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0012】前記物質に不全角化を抑制する作用があることは本発明者の知りうる限りにおいて知られていない。また、これらの物質が毛孔部周囲のすり鉢状構造を縮小する作用についても本発明者の知りうる限りにおいて知られていない。

【0013】すなわち、本発明は、興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストからなる不全角化抑制剤である。また、本発明は、興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する不全角化抑制用皮膚外用剤である。

【0014】さらに、本発明は、興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストからなる毛穴縮小剤である。また、本発明は、興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有する毛穴縮小用皮膚外用剤である。

【0015】本発明の前記不全角化抑制剤、不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小剤及び毛穴縮小用皮膚外用剤に用いられる興奮性細胞受容体のアンタゴニストおよび抑制性細胞受容体のアゴニストに関しては、以下のものが好ましいものとして挙げられる。すなわち、前記興奮性細胞受容体は、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体等のグルタミン酸受容体またはP2X受容体等のATP受容体が好ましい。

【0016】そして、前記N-メチル-D-アスパラギン酸受容体のアンタゴニストは、ジゾシルビンまたはD-グルタミン酸、前記ATP受容体のアンタゴニスト

は、スラミン、ビリドキサルホスフェート-6-アゾフェニル-2', 4'-ジスルホン酸またはトリニトロフェニル-A TPであることが好ましい。

【0017】次に、前記抑制性細胞受容体は、C1-チャネル内蔵型ピククリン感受性受容体等の γ -アミノ酪酸受容体またはグリシン受容体が好ましい。

【0018】そして、前記C1-チャネル内蔵型ピククリン感受性受容体のアゴニストは、 γ -アミノ酪酸、ムシモールまたはイソグバシン、前記グリシン受容体のアゴニストは、グリシンであることが好ましい。

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施形態について詳述する。

【0020】本発明における前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、不全角化抑制用皮膚外用剤及び毛穴縮小用皮膚外用剤には、興奮性細胞受容体のアンタゴニストおよび抑制性細胞受容体のアゴニストが用いられる。

【0021】本発明でいう「興奮性細胞受容体」とは、皮膚細胞、即ち、角層、表皮、基底膜、真皮等を構成する細胞、例えば表皮角化細胞の表層において存在する、細胞を興奮状態へと誘導する興奮性受容体をいう。かかる興奮は、上記受容体にそのアゴニストが結合することでCa²⁺やNa⁺イオンが細胞内に流入することにより引き起こされる。

【0022】このような興奮性細胞受容体としては、例えばグルタミン酸受容体、ATP受容体、アセチルコリン・ニコチン酸様受容体、セロトニン受容体等が、現在皮膚細胞に見出されているので、これらが本発明の対象興奮性細胞受容体となるが、必ずしもこれらに限定されるものではなく、その他の受容体や将来その存在が見出される受容体にも及ぶものと理解されるべきである。

【0023】本発明においては、上記興奮性細胞受容体のうちで、グルタミン酸受容体及びATP受容体が好ましい。さらに、グルタミン酸受容体としては、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体（以下、NMDA受容体という。）が好ましい。また、ATP受容体としては、P2X受容体（変力性ブリノレセプター）が好ましい。

【0024】本発明においては、前記興奮性細胞受容体の各々固有のアンタゴニストが用いられる。例えば、N

MDA受容体のアンタゴニストとしては、ジゾシルビン（以下、MK-801という。）、D-グルタミン酸、D-AP7、コナントキン（Conantokin T）、(R)-CPP等が挙げられる。また、ATP受容体のアンタゴニストとしては、スラミン、ビリドキサルホスフェート-6-アゾフェニル-2', 4'-ジスルホン酸（以下、PPADSという。）、トリニトロフェニル-A TP（以下、TNP-A TPという。）等が挙げられる。

また、アセチルコリン・ニコチン酸様受容体のアンタゴニストとしては、ベンゾキノニウム、コンデルフィン（Condephine）、 α -コノトキシン-E 1 (α -Conoto

xin-E1) 等が挙げられる。また、セロトニン受容体のアンタゴニストとしては、MDL-72222、Y-25130、メトクロプラミド(Metoclopramide)等が挙げられる。

【0025】本発明において好ましい興奮性細胞受容体のアンタゴニストは、NMDA受容体のアンタゴニストであるMK-801またはD-グルタミン酸、また、ATP受容体のアンタゴニストであるスラミン、PPADSまたはTNP-ATPである。本発明においては、前記のアンタゴニストや現在皮膚細胞において存在する興奮性細胞受容体のアンタゴニストに限定されず、その他および将来その存在が見出されるアンタゴニストにも及ぶものと理解されるべきである。

【0026】本発明でいう「抑制性細胞受容体」とは、皮膚細胞を構成する細胞、即ち、角層、表皮、基底膜、真皮等を構成する細胞、例えばケラチノサイトの表層において存在する、細胞を興奮状態から抑制状態へと誘導する抑制性受容体をいう。かかる抑制は、上記受容体にそのアゴニストが結合することでC₁⁻イオンが細胞内に流入することにより引き起こされる。

【0027】このような抑制性細胞受容体としては、例えばγ-アミノ酪酸受容体(以下、GABA受容体という。)、グリシン受容体等が、現在皮膚細胞に見出されているので、これらが本発明の対象抑制性細胞受容体となるが、必ずしもこれらに限定されるものではなく、その他の受容体や将来その存在が見出される受容体にも及ぶものと理解されるべきである。

【0028】本発明においては、上記抑制性細胞受容体のうちで、GABA受容体、グリシン受容体が好ましい。さらに、GABA受容体としては、C₁⁻チャネル内蔵型ピククリン感受性受容体(以下、A型-GABA受容体といふ。)が好ましい。

【0029】本発明においては、前記抑制性細胞受容体の各々固有のアゴニストが用いられる。例えば、A型-GABA受容体のアゴニストとしては、γ-アミノ酪酸(以下、GABAといふ。)、ムシモール、イソグバシン、TACA、THIP等が挙げられる。また、グリシン受容体のアゴニストとしては、グリシン、アラニン、ヒポタウリン、セリン、タウリン等が挙げられる。

【0030】本発明において好ましい抑制性細胞受容体のアゴニストは、A型-GABA受容体のアゴニストであるGABA、ムシモール、イソグバシン、また、グリシン受容体のアゴニストであるグリシンである。本発明においては、前記のアゴニストや現在皮膚細胞において存在する抑制性細胞受容体のアゴニストに限定されず、その他および将来その存在が見出されるアゴニストにも及ぶものと理解されるべきである。

【0031】本発明に係る興奮性細胞受容体のアンタゴニスト及び抑制性細胞受容体のアゴニストは、後に証明するように優れた不全角化を抑制する機能、毛穴縮小機

能を有する。したがって、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤として有用である。

【0032】さらに、前記本発明の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストを含有した組成物は、前記本発明の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト及び抑制性細胞受容体のアゴニストが持つ不全角化を抑制する機能、毛穴縮小機能が発現されるので、不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤等の組成物(以下、外用組成物ともいふ。)に応用することができる。

【0033】すなわち、本発明の外用組成物は、毛穴縮小剤をはじめ、鼻、頬などの毛穴の目立ちを改善する顔用化粧料や、足などの脱毛処理後における毛穴の目立ちを改善するボディー用皮膚外用剤等外皮に適用される医薬品、医薬部外品、化粧品、特に好適には化粧品等として、活用され、健康な肌の状態維持に貢献するものである。

【0034】興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストが本発明に係る外用組成物に配合される場合、前記化合物の1種又は2種以上が任意に選択され用いられる。また、本発明の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニストの含有量は、前記外用組成物全量中0.001~20質量%が好ましく、さらに好ましくは0.01~10.0質量%である。特に、0.1~5.0質量%が好ましい。含有量が0.001質量%未満であると、本発明の効果が充分に発揮されず、一方20.0質量%を越えると製剤化が難しいのであまり好ましくない。また、10.0質量%を越えて配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

【0035】本発明の前記外用組成物は、常法に従って製造すればよく、また外用組成物を構成する成分として、前記本発明の興奮性細胞受容体のアンタゴニスト又は抑制性細胞受容体のアゴニスト単独でも調製可能であるが、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、油分、界面活性剤、粉末、色材、水、保湿剤、増粘剤、アルコール類、各種皮膚栄養剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、香料、防腐剤等が必要に応じて適宜配合される。

【0036】その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ベラバミル、およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、火棘の果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の葉剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、レチノール、レチノイン酸、酢酸レチノ

ール、バルミチン酸レチノールなどのビタミンA類なども適宜配合することができる。

【0037】本発明の前記組成物の剤型としても、水溶液系、可溶化系、乳化系、粉末系、油液系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水-油2層系、水-油-粉末3層系等の幅広い剤型を採り得る。すなわち、基礎化粧品であれば、洗顔料、化粧水、乳液、クリーム、ジェル、エッセンス（美容液）、パック、マスク等の形態に、上記の多様な剤型において広く適用可能である。また、メイキャップ化粧品であれば、ファンデーション等、トイレタリー製品としてはボディソープ、石けん等の形態に広く適用可能である。さらに、医薬部外品であれば、各種の軟膏剤等の形態に広く適用が可能である。そして、これらの剤型及び形態に、本発明の外用組成物の採り得る形態が限定されるものではない。

【0038】

【実施例】以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。配合量についての記載は、特に断りのない限り質量%である。

10

* 【0039】[オレイン酸による細胞の興奮化作用試験]表皮角化細胞を適当な培地、例えばKGM培地で常法に従い培養した。カルシウムイオンの測定をする前にこの培養細胞をカバーグラスチャンバー上に播種し培養した。翌日、適当な緩衝液、例えばBSS (Balanced Salt Solution) 及びカルシウム感受性蛍光色素、fur a 2-AMを約 $2\mu M$ で上記培養細胞に添加し、適当な条件下（例えば $37^\circ C$ で30分）でインキュベーションを行い、この蛍光色素を細胞内に取り込ませた。取り込み終了後、新鮮な同緩衝液（BSS）を加えた。その後被験物質（オレイン酸）を溶解した同緩衝液（BSS）を添加し、細胞内のカルシウムイオン濃度を測定した。また対照として同緩衝液（BSS）のみを添加し、同様の測定を行った。この結果を表1に示す。なおカルシウム濃度としては、常法に従い、 $340nm$ での蛍光値を $380nm$ の蛍光値で割った値を用いた。

【0040】

【表1】

*

試料濃度	細胞内カルシウム濃度変化（蛍光値の比の変化）平均±SE
対照緩衝液	0.051±0.007
オレイン酸 ($50\mu M$)	0.304±0.038

【0041】表1の結果から、皮脂中の刺激成分であるオレイン酸に表皮角化細胞などの細胞を興奮させる（カルシウム濃度を上昇させる）作用が見出された。このことから、興奮性細胞受容体のアンタゴニストや抑制性細胞受容体のアゴニストにより、皮脂による細胞の興奮を抑制することが、不全角化の抑制や毛穴の縮小に有用な手段であると考えられる。

【0042】[試料の調製]GABA、グリシン、D-グルタミン酸、L-グルタミン酸の各3%水溶液を作成し、必要に応じてpHを中性に調整した。また、GABA、ピククリンメトプロミド（A型-GABA受容体アンタゴニスト）、MK-801、ムシモール、イソグバシン、ATP、スラミン、PPADS、TNP-ATPの、 10mM 水溶液を作成した。

*

30 %オレイン酸塗布試験

※ 【0043】[不全角化抑制作用に関する試験]ヘアレスマウス背部に3%または30%オレイン酸（溶媒：エタノール）を $100\mu l$ 塗布する。この後試料溶液または対照水溶液を $100\mu l$ 塗布する。この操作を3日間繰り返し、背部の角層をテープを用いて剥離する。このときの角層をヘマトキシリジンで核を染色し、顕微鏡下で観察して有核角層細胞の数を観察し、1~4の4段階で評価した。30%オレイン酸塗布試験の結果を表2に、3%オレイン酸塗布試験の結果を表3に示した。なお、3%オレイン酸塗布と30%オレイン酸塗布では評価基準が異なり、それぞれの相対評価である。

【0044】

【表2】

*

試料（各3%）	不全角化度（4匹の平均）
対照水溶液	2.5
GABA	1.5
グリシン	1.3
D-グルタミン酸	2.0
L-グルタミン酸	3.0

【0045】

* * 【表3】

3%オレイン酸塗布試験

試料(各10mM)	不全角化度(4匹の平均)
対照水溶液	2.0
GABA	1.5
GABA+ピクリンメトプロミド	2.5
MK-801	1.0
ムシモール	1.3
イソグバシン	1.3
ATP	2.3
スラミン	1.5
PPADS	1.8
TNP-ATP	1.5

【0046】表2、3の結果で示す通り、興奮性細胞受容体であるグルタミン酸受容体(NMDA受容体)のアゴニストであるL-グルタミン酸はオレイン酸による不全角化を悪化させ、グルタミン酸受容体(NMDA受容体)のアンタゴニストであるMK-801およびD-グルタミン酸はオレイン酸による不全角化を改善した。

【0047】また、興奮性細胞受容体であるATP受容体(P2X受容体)のアゴニストであるATPはオレイン酸による不全角化を悪化させ、ATP受容体(P2X受容体)のアンタゴニストであるスラミン、PPADS及びTNP-ATPはオレイン酸による不全角化を改善した。

【0048】さらに、抑制性細胞受容体であるGABA受容体(A型-GABA受容体)のアゴニストであるGABA、ムシモールおよびイソグバシンはオレイン酸による不全角化を改善し、GABA受容体(A型-GABA受容体)のアンタゴニストであるピクリンメトプロミドはGABAのオレイン酸による不全角化抑制作用を※

※阻害した。

【0049】また、抑制性細胞受容体であるグリシン受容体のアゴニストであるグリシンはオレイン酸による不全角化を改善した。

【0050】以上に示したように、興奮性細胞受容体のアンタゴニストや抑制性細胞受容体のアゴニストにオレイン酸による不全角化を抑制する作用があることが明らかになった。

【0051】[毛穴縮小作用に関する試験] 1人男性の頬部を用い、1ヶ月間1日2回試料溶液による試験を行った。試料溶液(グリシン、GABA、D-グルタミン酸)は、各3%である。試験終了前後にレブリカを採取し、同一部位の毛穴の形状変化を3次元レーザースキャナ顕微鏡下で観察した。毛穴の大きさは視覚判定で1~13の13段階で評価した。試験前後の評点の差を算出し、各薬剤の判定とした。この結果を表4に示す。

【0052】

【表4】

試料	毛穴レブリカ判定(n=5の平均)
グリシン	-1.2
GABA	-1.0
D-グルタミン酸	-0.4

【0053】表4の結果から、興奮性細胞受容体のアンタゴニストや抑制性細胞受容体のアゴニストである、グリシン、GABA、D-グルタミン酸に優れた毛穴縮小効果が確認された。

【0054】以下、本発明の外用組成物を実施例として★

実施例1 クリーム

(处方)

ステアリン酸

ステアリルアルコール

配合量(質量%)

5.0

4.0

★示す。なお、実施例のいずれのタイプの組成物も、不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤としての優れた効果を有していた。

【0055】

11

イソプロピルミリストート	18.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0
プロピレングリコール	10.0
グリシン	0.5
苛性カリ	0.3
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
防腐剤	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

12

【0056】(製法) イオン交換水にプロピレングリコールとグリシンと苛性カリを加え溶解し、加熱して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部*

その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30°Cまで冷却した。

【0057】

実施例2 クリーム

(处方)	配合量(質量%)
固形バラフィン	5.0
ミツロウ	10.0
ワセリン	15.0
流動バラフィン	41.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノラウリン酸エステル	2.0
石けん粉末	0.1
硼砂	0.2
PPADS・4ナトリウム塩	0.05
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
エチルバラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

【0058】(製法) イオン交換水に石けん粉末と硼砂とPPADS・4ナトリウム塩を加え、加熱溶解して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相をかきまぜながら*

※徐々に加え反応を行った。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30°Cまで冷却した。

【0059】

実施例3 乳液

(处方)	配合量(質量%)
ステアリン酸	2.5
セチルアルコール	1.5
ワセリン	5.0
流動バラフィン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名: カーボボール941、B.F.Goodrich Chemical company)	
GABA	0.5
苛性カリ	0.4
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルバラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

【0060】(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーとGABAと苛性カリを溶解した(A

13

相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1
500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して7
0°Cに保った(水相)。他の成分を混合し加熱融解して
70°Cに保った(油相)。水相に油相を加え予備乳化を*

14

*行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら30°Cまで冷却した。

【0061】

実施例4 ゼリー

(处方)	配合量(質量%)
95%エチルアルコール	10.0
ジプロピレングリコール	15.0
ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテル	2.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
(商品名:カーボボール940, B.F.Goodrich Chemical company)	
苛性ソーダ	1.0
L-アルギニン	0.1
グリシン	5.0
ジモルホリノビリダジノン	0.05
エチレンジアミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0.05
メチルバラベン	0.2
香料	適量
イオン交換水	残余

【0062】(製法)イオン交換水にカーボボール940 20★たのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘し
0を均一に溶解し、一方、95%エタノールにポリオキ

た。

シェチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを
【0063】

溶解し、水相に添加した。次いで、その他の成分を加え*

実施例5 美容液

(处方)	配合量(質量%)
(A相)	
エチルアルコール(95%)	10.0
ポリオキシエチレン(20モル)オクチルドデカノール	1.0
バントニールエチルエーテル	0.1
メチルバラベン	0.15
(B相)	
水酸化カリウム	0.1
(C相)	
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
MK-801	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2
(商品名:カーボボール940, B.F.Goodrich Chemical company)	
精製水	残余

【0064】(製法)A相、C相をそれぞれ均一に溶解 40★たのち充填を行った。

し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加え★ 【0065】

実施例6 化粧水

(处方)	配合量(質量%)
グリセリン	5.0
1,3-ブチレングリコール	3.0
ジプロピレングリコール	2.0
コハク酸ナトリウム	0.1
コハク酸	0.07
スラミン	0.01
エタノール	5.0

15 メチルバラベン	16 0. 15
香料	適量
エチレンジアミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0. 1
精製水	残余

【0066】(製法) エタノールにメチルバラベンと香料を加え、溶解した(アルコール相)。精製水にこのアルコール相およびその他の成分を加え可溶化し、充填し*

【0067】

実施例7 化粧水

(处方)	配合量(質量%)
グリセリン	2. 0
ジブロビレングリコール	5. 0
クエン酸ナトリウム	0. 08
クエン酸	0. 02
D-グルタミン酸	0. 5
KOH	0. 01
イチヤクソウ抽出液(エタノール抽出)	0. 05
アケビ抽出液(1, 3-ブチレングリコール抽出)	0. 05
エタノール	2. 0
フェノキシエタノール	0. 05
ポリオキシエチレンボリオキシブチレンデシルテトラデシルエーテル	0. 02
香料	適量
エチレンジアミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0. 1
精製水	残余

【0068】(製法) 精製水に他の成分を加えて可溶化し、充填した。

※

実施例8 化粧水(マイクロエマルジョン)

(处方)	配合量(質量%)
1, 3-ブチレングリコール	6. 0
グリセリン	5. 0
ポリエチレングリコール4000	3. 0
オリーブ油	0. 5
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1. 5
ポリオキシエチレン(5モル)オレイルモノアルコールエーテル	0. 3
エタノール	1. 0
ムシモール	0. 05
クエン酸	0. 07
クエン酸ナトリウム	0. 03
メチルバラベン	0. 15
香料	適量
精製水	残余

【0070】(製法) 精製水に1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール4000、ムシモール、クエン酸、クエン酸ナトリウムを加え、溶解した(水相)。一方エタノールにオリーブ油、ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノステアリン酸★

★アステル、ポリオキシエチレン(5モル)オレイルモノアルコールエーテル、メチルバラベン、香料を加え溶解した(アルコール相)。このアルコール相を前述の水相に添加しマイクロエマルジョンを調整し、充填した。

【0071】

実施例9 粉末化粧水

(处方)	配合量(質量%)
エタノール	15. 0
グリセリン	2. 0
1, 3-ブチレングリコール	2. 0

17

T N P - A T P	0. 0 1
L - アルギニン	0. 1
酸化鉄	0. 1 5
酸化亜鉛	0. 5
カオリン	2. 0
H E D T A 3 N a	0. 2
メントール	0. 2
香料	適量
精製水	残余

18

【0072】(製法) 精製水にグリセリン、1, 3-ブチレンジコール、T N P - A T P 、L - アルギニンを加えて溶解した(水相)。一方、エタノールにメントール、香料を加え溶解した(アルコール相)。このアルコ*

10* ール相に水相を添加し溶解し、酸化鉄、酸化亜鉛、カオリンを添加した。これをホモミキサー処理した後、容器に充填した。

【0073】

実施例10 乳化型ファンデーション

(处方)	配合量(質量%)
(粉体部)	
二酸化チタン	1 0. 3
セリサイト	5. 4
カオリン	3. 0
黄色酸化鉄	0. 8
ベンガラ	0. 3
黒色酸化鉄	0. 2
(油相)	
デカメチルシクロペントナシロキサン	1 1. 5
流動パラフィン	4. 5
ポリオキシエチレン変性ジメチルボリシロキサン	4. 0
(水相)	
精製水	残余
1, 3-ブチレンジコール	4. 5
イソグバシン	0. 0 1
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3. 0
防腐剤	適量
香料	適量

【0074】(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理した。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却した。

※けやすい部位における皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制することで、毛孔部周囲のすり鉢状化を防止し、すり鉢状構造の目立ちを抑え、毛穴を縮小し、毛穴の目立たない健康な肌の状態を維持するといった優れた効果を奏する、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤としての機能を有し、前記化合物を有効成分として含むことにより、優れた不全角化抑制用皮膚外用剤及び毛穴縮小用皮膚外用剤が得られる。

フロントページの続き

(51) Int.CI.*

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 61 K 31/255
31/4035
31/425
31/675

A 61 K 31/255
31/4035
31/425
31/675

31/7076
A 6 1 P 17/00
43/00 1 1 1

31/7076
A 6 1 P 17/00
43/00 1 1 1

(72)発明者 猪股 慎二
神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株
式会社資生堂リサーチセンター(新横浜)
内

F ターム(参考) 4C083 AA082 AA112 AA122 AB032
AB212 AB232 AB242 AB272
AB352 AB432 AB442 AC012
AC022 AC072 AC102 AC122
AC172 AC182 AC242 AC292
AC302 AC352 AC402 AC422
AC442 AC482 AC532 AC542
AC581 AC582 AC621 AC622
AC642 AC791 AC792 AC832
AC851 AC852 AC901 AC902
AD042 AD092 AD162 AD172
AD532 AD601 AD602 BB51
BB60 CC01 CC02 CC04 CC05
DD22 DD23 DD27 DD31 DD35
EE13
4C084 AA17 MA01 MA63 NA14 ZA892
ZC422
4C086 BC10 BC17 BC67 CB07 MA01
MA04 MA63 NA14 ZA89 ZC42
4C206 AA01 AA02 FA45 JA09 KA01
MA01 MA04 MA83 ZA89 ZC42